

## $^{99m}\text{Tc}$ -NGA 肝受体显像

华西医科大学附一院 管昌田综述

上海第六人民医院 马寄晓 审

**提 要:**  $^{99m}\text{Tc}$ -NGA能特异地与肝细胞膜上的相应受体HBP结合,从而实现了肝受体显像。本文介绍了HBP的性质、作用和病理生理变化,  $^{99m}\text{Tc}$ -NGA在体内外受体介导结合的特点和临床应用情况。

早在六十年代后期,已发现肝细胞膜上的HBP(肝结合蛋白)是血浆糖蛋白的受体。1984年, Vera<sup>[1,2]</sup>等化学合成了类似血浆糖蛋白的标记物 $^{99m}\text{Tc}$ -半乳糖白蛋白( $^{99m}\text{Tc}$ -NGA),它能选择性地与HBP结合,于是实现了肝受体显像。

### 一、HBP的性质、作用和病理生理变化

#### 1. 性质和作用

HBP的分子量约为40000,仅存在于肝实质细胞。据研究,脱唾液酸的糖蛋白一旦在细胞表面与HBP结合,所形成的配体-受体复合物迅速内化,5分钟左右进入前溶酶体囊泡后由于酸性pH的作用而解离,受体再循环到质膜,大部分配体经溶酶体酶的作用被分解代谢,小部分配体则绕过溶酶体的降解而排入胆汁,或穿过细胞膜返回细胞表面仍与受体相结合<sup>[3]</sup>。

#### 2. 病理生理变化

HBP结合活性随许多生理和病理的变化而变化。妊娠期中,由于激素影响母体受体活性明显增加,妊娠20天时可达对照水平的三倍。胎儿肝脏缺乏HBP结合活性,但产后15天迅速上升到成人水平<sup>[3,4]</sup>。迅速分裂的肝细胞HBP结合活性明显降低(如肝切除术后肝再生期中)<sup>[5]</sup>。有人发现在肝细胞复制期中,细胞表面HBP活性降低80%<sup>[6]</sup>。许多肝脏疾病如肝硬化、肝炎、癌前结节和原发性肝癌等,其受体浓度降低,用化学致癌物对大鼠诱发癌前结节和原发性肝癌,其HBP结合活性分别下降63%和95%<sup>[7]</sup>。肝病时的HBP结合活性降低与血清中存在结合抑制剂(如脱唾液酸糖蛋白的异质成分、IgA等)有关,并与循环抑制的增加成比例<sup>[8,9]</sup>。此外,碳水化合物代谢和HBP活性之间亦有关系,如糖尿病时HBP

- 30:419
5. Tallman JF, Ann Rev Neurosci 1985, 8: 21
  6. Ferrero P, in "GABAergic Transmission and Anxiety" ed, Biggio G and Costa E, Raven Press 1986, p177~185
  7. Ninan PT, et al, Science 1982, 218: 1332
  8. Miyata M, Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84: 1444
  9. Corda MG, et al, Neurosci Lett 1984, 47: 319

10. Costa E, et al, Neuropharmacology 1983, 22: 1481
11. Gray PW, ibid 1987, 26(7B): 863
12. Kilbourn M, et al, J Nucl Med 1985, 26: 655
13. Comar D, et al, Nature 1979, 280: 329
14. Hantrye P, et al, Neurosci Lett 1984, 48: 115
15. Samson Y, et al, Eur J Pharmacol 1985, 110: 1247
16. Shinotoh, et al, J Nucl Med 1986, 27: 1593

浓度降低<sup>[10]</sup>。以上的研究结果和发现为通过肝受体显像获得受体的相对浓度和分布情况以及提供肝形态和功能评价奠定了基础。

## 二、<sup>99m</sup>Tc-NGA在体内外受体介导结合的特点<sup>[1、2]</sup>

### 1. 饱和性

受体-配体结合的反应速度对配体和受体初始量的依赖性为饱和性的主要特征。体外试验发现,当反应达到平衡时,B/F随初始<sup>99m</sup>Tc-NGA浓度的增加而减低;若<sup>99m</sup>Tc-NGA初始浓度不变,<sup>99m</sup>Tc-NGA的结合量随膜数量的增加而增加。体内试验亦获得类似结果:肝摄取速度随<sup>99m</sup>Tc-NGA对受体亲和力的增加而增加;随<sup>99m</sup>Tc-NGA克分子剂量的增加而降低。

### 2. 非特异性结合

体外平衡结合研究获得了Scatchard单相曲线,表明无非特异性结合(NSB)。因HBP是哺乳动物肝细胞的半乳糖特异性受体,故在鸟类肝脏中不存在。

### 3. 组织特异性

具有中度和高度亲和力的<sup>99m</sup>Tc-NGA仅在家兔肝内蓄积,靶/血比值>30:1。注射10分钟后,肺、脾等富血器官影像即消失,消化道和膀胱有一定量的放射性,系<sup>99m</sup>Tc-NGA经溶酶体分解代谢的结果。结果表明<sup>99m</sup>Tc-NGA具有高度的组织特异性。

### 4. 分子特异性

受体与其配体具有分子结构的互补性。受体-配体特异性可通过反应速度来估计。一个给定配体的正结合速度常数( $K_b$ )在化学结构和分子特性之间提供了一个数量上的关系。实验发现, $K_b$ 随NGA碳水化合物密度的增加而增加;此外,与HBP的天然配体(如非唾液血清类粘蛋白)可能被过量克分子浓度的N-乙酰-半乳糖胺从膜中或从分离的受体中取代但不被D-葡萄糖取代一样,NGA具有相同的置换特点,且放射性标记

不影响置换速度,证实了<sup>99m</sup>Tc-NGA和HBP结合的分子特异性。

### 5. 动力学敏感性

即靶器官药物动力学对有诊断意义的生理参数(如血流和受体浓度)变化的敏感性。模拟实验证明,当 $K_b < 2.7 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 时,肝摄取对受体浓度的改变很敏感,HBP浓度减低,肝时间-放射性曲线向下、向右移动( $K_b$ 可通过NGA的碳水化合物密度来调节);当 $K_b > 2.7 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 时,虽对受体浓度的敏感性下降,但对肝血流的改变很敏感。这意味着通过设计具有适当亲和力(即适当碳水化合物密度)的<sup>99m</sup>Tc-NGA,就能敏感地发现HBP的生化改变和血液动力学改变,从而能更敏感地诊断肝脏疾病。

## 三、<sup>99m</sup>Tc-NGA肝受体显像的临床评价

1. 解剖学方面:由于HBP仅存在于肝细胞<sup>[13]</sup>,故肝是选择性蓄积<sup>99m</sup>Tc-NGA的唯一组织,并于注射后12~15分钟达峰值,此时肝内放射性为注入量的80~90%,60分钟时虽肠道和胆囊出现放射性,但不会影响注射后20~40分钟时的静态显像。Stadalinik等<sup>[11]</sup>对18例肝病患者进行了<sup>99m</sup>Tc-NGA和<sup>99m</sup>Tc-SC显像的对比研究发现,所有病例<sup>99m</sup>Tc-NGA显像的解剖清晰度均较<sup>99m</sup>Tc-SC者为佳,因为<sup>99m</sup>Tc-NGA没有脾、骨髓和肺的摄取。另外,虽然17/18的病人两种检查结论相符,但有1例胶体显像正常,而受体显像发现肝左叶多发性小病变。与<sup>99m</sup>Tc-IDA衍生物等肝胆显像剂比较,因<sup>99m</sup>Tc-NGA的肝摄取不受血清胆红素影响,故即使高胆红素血症的病人,仍可获得解剖分辨率优良的肝脏影像和作出肝细胞功能的正确评价。<sup>99m</sup>Tc-NGA测定病变的能力与CT和血管造影相似,虽受体显像解剖清晰度稍差,但某些多发性弥漫性病变以及弥漫性浸润而又缺乏血管的肿瘤只能被受体显像发现。<sup>99m</sup>Tc-NGA显像和超声显像之间亦

有很好的相关。1988年, Vera等<sup>[14]</sup>制备了一种正电子标记的配体<sup>68</sup>Ga-DfHGA(去铁胺-新半乳糖白蛋白), 成功地进行了肝受体正电子显像和局部肝受体浓度测定, 有力地提高了解剖分辨率。他们亦发现, 用<sup>99m</sup>Tc-NGA进行SPECT显像也可获得与PET相同的结果。

2. 功能评价方面: <sup>99m</sup>Tc-NGA显像的独特性就在于提供肝功能的评价。据Stadalnik等先后报告<sup>[11、15、16]</sup>, [HBP]明显降低( $< 1 \times 10^{-6}$  mol/L)仅见于未存活的病人; 所有在6周内因肝功衰竭死亡者, 均同时有 $\tilde{Q}$ 和[HBP]明显降低(分别 $< 0.3 \text{ min}^{-1}$ 和 $< 1 \times 10^{-6}$  mol/L), 表明对预后估计有重要意义。具有不同程度肝功能损害的病人, 肝时间-放射性曲线显示不同程度的斜率降低和峰值延迟, 表明对肝功能改变有较高的敏感性。Child-Turcott标准(CTC)和氨基吡啉呼吸试验(ABT)均是估计功能性肝细胞数量的方法。据研究, CTC记分和ABT结果与log[HBP]有显著相关, 表明<sup>99m</sup>Tc-NGA显像有希望作为功能性肝细胞数量的定量试验。Kudo<sup>[12]</sup>用NGA受体指数评价了23例病人的肝储备功能, 发现该指数和胆碱酯酶、Hepaplastin试验、血栓试验之间呈正相关, 而和靛青绿保留率之间呈负相关, 故认为是评价肝储备功能的好方法。Vera等<sup>[17、18]</sup>最近根据对<sup>99m</sup>Tc-NGA动力学敏感性及其系统误差的深入研究, 认为通过动力学模拟试验能够测定受体的生化改变。

3. 毒性反应及剂量<sup>[19]</sup>: 给小鼠及家兔静注相当于人体剂量200~5000倍的NGA, 结果未见异常反应, 血、尿和各脏器组织学检查亦无异常。给家兔连续14天注射5~50倍人体剂量的NGA进行亚急性试验, 表明有很高的安全系数。<sup>99m</sup>Tc-NGA对人体的吸收剂量(rad/mCi)较低, 对全身为

0.019, 肝为0.089, 均在可接受范围之内。

由于<sup>99m</sup>Tc-NGA肝受体显像临床应用才刚刚开始, 恰当的评价尚有待于积累更多的资料。但目前的研究已表明, <sup>99m</sup>Tc-NGA是一个有广泛临床应用潜力的、与受体结合的放射性药物, 是提供生理化学信息的新一代放射性药物的代表之一, 值得深入研究和推广应用。

### 参 考 文 献

1. Vera DR, et al; J Nucl Med 1984, 25: 779
2. Vera DR, et al; Radiology 1984, 151: 191
3. Stockert RJ, et al; Hepatology 1983, 3: 750
4. Theilmann L, et al; Biochem Biophys Acta 1983, 762: 475
5. Gartner U, et al; Hepatology 1981, 1: 99
6. Howard DJ, et al; J Biol Chem 1982, 257: 2856
7. Stockert RJ, et al; Cancer Res 1980, 40: 3632
8. Marshall JS, et al; Biochem Biophys Acta 1978, 543: 41
9. Sawamura T, et al; Gastroenterology 1981, 81: 527
10. Dodeur M, et al; Eur J Biochem 1982, 123: 383
11. Stadalink RC, et al; J Nucl Med 1985, 26: 1233
12. Kudo M, et al; ibid 1987, 28: 627
13. Wall DA, et al; Cell 1980, 21: 79
14. Vera DR, et al; J Nucl Med 1988, 29: 933
15. Stadalink RC, et al; ibid 1986, 27: 924
16. Stadalink RC, et al; ibid 1988, 29: 790
17. Vera DR, et al; ibid 1987, 28: 653
18. Vera DR, et al; ibid 1988, 29: 936
19. Vera DR, et al; ibid 1985, 26: 1157